

# Le diagnostic préimplantatoire

Technique lourde et très encadrée en France, le diagnostic préimplantatoire constitue une alternative au diagnostic prénatal et a pour but, en étudiant les caractéristiques d'un embryon âgé de 3 jours issu d'une fécondation in vitro, d'éviter la transmission d'une maladie grave et incurable.

Estelle Feyereisen\*, Nelly Frydman\*\*

Le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) consiste en l'analyse génétique d'une ou deux cellules embryonnaires obtenues après biopsies d'embryons au 3<sup>e</sup> jour de culture. Ce diagnostic est réservé à des couples ayant un risque identifié de transmettre une maladie grave et incurable et leur permet d'éviter l'épreuve douloureuse de l'interruption médicale de grossesse.

Depuis la publication, il y a 10 ans, du premier DPI par une équipe anglaise,<sup>1,2</sup> le nombre de centres le pratiquant a progressé. Cependant, cette progression reste lente, en raison du besoin d'associer les efforts d'un laboratoire de fécondation in vitro (FIV) et d'un laboratoire de génétique capable de pratiquer un diagnostic uniquement sur une ou deux cellules embryonnaires.

## LE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE EN PRATIQUE

### À qui s'adresse le DPI ?

Il existe deux types de diagnostics préimplantatoires ; le DPI « chromosomique » ou « cytogénétique » qui s'adresse aux patients porteurs d'anomalies chromoso-

miques, de structure le plus souvent (translocations réciproques, translocations robertsoniennes, inversions) ou de nombre ; le DPI « génique » ou « moléculaire » qui s'adresse aux couples porteurs d'anomalies monogéniques, autosomiques ou liées au chromosome X, et chez qui la mutation en cause est bien identifiée. Depuis quelque temps, il peut aussi être proposé à des patientes porteuses de mutations connues de l'ADN mitochondrial.

### Les couples demandeurs

Plusieurs groupes de patients peuvent souhaiter recourir au DPI. Moins de 20% d'entre eux ont déjà un enfant sain vivant.

Il peut s'agir de couples n'ayant jamais conçu et qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recourir au diagnostic prénatal classique pour différentes raisons :

- *cas familial connu* (enquête génétique) ;
- *opposition morale ou religieuse* à l'interruption médicale de grossesse ;
- *infertilité ayant conduit à la découverte de la maladie* lors du bilan (oligo-asthéo-tératozoospermie sévère fréquente dans les translocations, azoospermie par agénésie bilaté-

\* Service de gynécologie-obstétrique et de médecine de la reproduction, \*\* service de biologie et génétique de la reproduction, hôpital Antoine Bécère, 92141 Clamart Cedex. Courriel : estelle.feyereisen@abc.fr

rale des canaux déférents dans la mucoviscidose...); ainsi, certaines situations justifient d'emblée le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP). Environ un quart des couples faisant un DPI ont un problème de sub- ou d'infertilité.

Il peut aussi s'agir de couples ayant déjà conçu, mais pour qui le DPI apparaît comme un nouvel espoir :

- *expérience douloureuse* d'interruptions de grossesse répétées après diagnostic prénatal ; environ un quart des couples demandeurs ont vécu au moins une interruption médicale de grossesse ;
- *naissance d'un enfant atteint* ;
- *fausses couches à répétition* et mise en évidence d'une anomalie génétique au décours du bilan (découverte d'une translocation sur le caryotype d'un des deux parents le plus souvent). Approximativement 40 % des couples demandant un DPI ont subi au moins une fausse couche.

Les couples candidats à un DPI et convoqués en consultation sont adressés à l'équipe, le plus souvent, par un généticien ou un gynécologue. Chaque dossier a préalablement été étudié en staff pluridisciplinaire. La consultation de DPI est, elle aussi, pluridisciplinaire, impliquant un généticien, un gynécologue, un biologiste de la reproduction et un psychiatre. La présence de ces différents praticiens permet de fournir un maximum d'explications au couple, à la fois sur l'anomalie génétique qu'il risque de transmettre et sur la technique du DPI, ses avantages et ses inconvénients. Certains patients sont réorientés vers le diagnostic anténatal, voire le don de gamètes ou l'adoption, lorsque le DPI n'est pas techniquement réalisable ou dans les situations où il est moins performant.

Lorsqu'il est décidé que le couple peut bénéficier d'un DPI, une FIV doit alors être pratiquée, ce qui implique la

### Le bilan «pré-FIV»

| FÉMININ                                                                                                      | MASCULIN                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ <b>Dosages hormonaux à J3 du cycle menstruel</b> : FSH, LH, estradiol, inhibine B, hormone antimullerienne | ■ <b>Examens spermatiques</b> : spermogramme, spermocytogramme, test de migration-survie |
| ■ <b>Échographie pelvienne endovaginale à J3 du cycle menstruel</b> : compte folliculaire précis             | ■ <b>Spermoculture</b>                                                                   |
| ■ <b>Sérologies</b> : toxoplasmose, rubéole, VIH 1-2, hépatites B et C, syphilis                             | ■ <b>Sérologies</b> : VIH 1-2, hépatites B et C, syphilis                                |
| ■ <b>Hystéroscopie</b>                                                                                       |                                                                                          |
| ■ <b>Frottis et prélèvement vaginal</b>                                                                      |                                                                                          |

**Tableau 1** FIV : fécondation in vitro ; FSH: *follicule stimulating hormone*; LH: *luteinizing hormone*; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

prescription d'un bilan d'infertilité complet «pré-FIV» (tableau 1). La réalisation d'un DPI dans de bonnes conditions et avec des chances de succès nécessite, entre autres, une réserve ovarienne satisfaisante pour espérer une bonne réponse à la stimulation.<sup>3</sup> Ainsi, la sélection des couples est assez stricte, limitée actuellement aux patientes de moins de 36 ans au moment où le DPI est accepté. Un soutien psychologique est toujours proposé.

### La technique

Elle comporte plusieurs étapes (v. figure).

#### Fécondation in vitro

La FIV est réalisée selon les procédures habituelles (v. page 507). Pour l'examen génétique de l'embryon, une ou deux cellules sont prélevées, habituellement le matin du 3<sup>e</sup> jour de culture in vitro. À ce moment, l'embryon est formé de 6 à 8 blastomères. Les résultats doivent être obtenus dans un délai de 24 heures, afin de réaliser le transfert le 4<sup>e</sup> jour.

#### Biopsie embryonnaire

L'embryon<sup>4</sup> est maintenu par une pipette de contention sur laquelle on exerce une légère pression négative. Un orifice est pratiqué dans la zone pellucide, soit en déposant de l'acide tyrode grâce à une pipette très fine, soit depuis peu à l'aide d'un faisceau laser. Une ou deux cellules sont ensuite prélevées par aspiration dans une micropipette de 30 µm de diamètre. La manipulation est délicate ; il est primordial de ne léser ni l'embryon ni la cellule prélevée. La biopsie embryonnaire n'est réalisable que sur des embryons de qualité satisfaisante (réguliers, pas ou peu granuleux...). Il a été démontré que le prélèvement d'une cellule au stade 4 ou de deux cellules au stade 8 ne compromet pas le développement ultérieur de l'embryon.<sup>5</sup>

#### Préparation des blastomères

Elle est un peu différente en fonction de la technique diagnostique qui sera ensuite utilisée (*polymerase chain reaction* [PCR] ou hybridation in situ [FISH]). Pour la PCR, le ou les blastomères biopsiés sont transférés dans un tube contenant un tampon de lyse, afin d'extraire l'ADN du noyau sous contrôle visuel, sous loupe binoculaire. Pour la FISH, le ou les blastomères sont transférés sur une lame de verre et le cytoplasme est digéré par une solution adaptée, sous contrôle microscopique, afin d'obtenir une bonne accessibilité du noyau pour le diagnostic.

#### Diagnostic par hybridation in situ : le DPI chromosomique ou cytogénétique

La FISH permet de déterminer partiellement le contenu chromosomique d'un noyau et de diagnostiquer des anomalies chromosomiques dans les cellules en interfase. Son principe repose sur l'hybridation d'un frag-

ment d'ADN (sonde) spécifique d'une région chromosomique et marqué par des nucléotides couplés à un fluorochrome sur l'ADN des chromosomes.

La FISH est utilisée pour la recherche d'un déséquilibre chromosomique en cas de translocations, ainsi que d'aneuploïdies. Dans le premier cas, chez l'un des parents existe une translocation équilibrée : les deux copies de chaque chromosome sont présentes, mais il y a eu un échange entre certains bras chromosomiques. Lors des remaniements chromosomiques prenant place pendant la méiose, cette anomalie structurale risque d'entraîner la création d'un certain nombre de gamètes non équilibrés, qui, après fécondation, affectent le développement embryonnaire, donnant lieu à des fausses couches précoces, ou peuvent engendrer des fœtus, voire des enfants atteints de trisomie ou de monosomie. Les sondes diagnostiques sont générées à partir de séquences spécifiques des régions télomériques des chromosomes. Lors du DPI, on identifie donc les embryons sains ou porteurs équilibrés que l'on va transférer dans l'utérus.

La FISH peut aussi être utilisée dans le cadre des pathologies récessives liées au chromosome X. Dans ce cas, le DPI est fondé sur la détermination du sexe des embryons et le transfert des embryons féminins, dans la mesure où seuls les embryons masculins sont à risque de développer la pathologie. L'avantage de cette technique est sa faisabilité pour près de 200 maladies, même en l'absence de mutation identifiée, lorsqu'un diagnostic moléculaire spécifique n'est pas réalisable. On utilise des sondes chromosomiques spécifiques des centromères des chromosomes X et Y marquées par des fluorochromes différents. L'inconvénient de cette situation est la non-réimplantation de 50 % d'embryons masculins sains.

### Diagnostic par réaction de polymérisation en chaîne : le DPI génique ou moléculaire

La PCR permet d'amplifier une séquence d'ADN, de séquence nucléotidique connue. La séquence d'ADN du tissu à analyser peut être répliquée des millions de fois pour permettre l'analyse du locus d'intérêt et la détection potentielle de mutations pathogènes. Certaines pathologies ont une origine génétique unique, comme la drépanocytose, mais pour la plupart, de nombreuses mutations, en général situées dans un même gène, peuvent être à l'origine de la maladie. Il a été ainsi, par exemple, recensé près de 1 000 mutations dans le gène *CFTR* (porté par le chromosome 7) responsable de la mucoviscidose. En règle générale, les diagnostics moléculaires par PCR sont spécifiques pour chaque mutation ; il n'y a donc malheureusement pas de diagnostic universel pour chaque maladie.

La difficulté du DPI moléculaire réside dans le fait de n'avoir qu'une seule cellule à analyser. Lors d'une PCR classique, on utilise généralement entre 100 et 500 ng d'ADN génomique, soit l'équivalent de 20 000 à 100 000

cellules... Au cours d'un DPI moléculaire, l'ADN d'une seule cellule est analysé ; la contamination par une autre cellule humaine exogène ou une molécule d'ADN amplifiée lors de la réaction précédente peut engendrer une erreur diagnostique. Pour éviter ces problèmes, il est impératif d'adopter des conditions de travail extrêmement rigoureuses. Le prélèvement, le transfert de la cellule ainsi que la préparation des PCR doivent se faire dans un laboratoire « propre », dédié au travail sur cellule unique. Les produits d'amplification sont ensuite analysés sur gel d'électrophorèse.

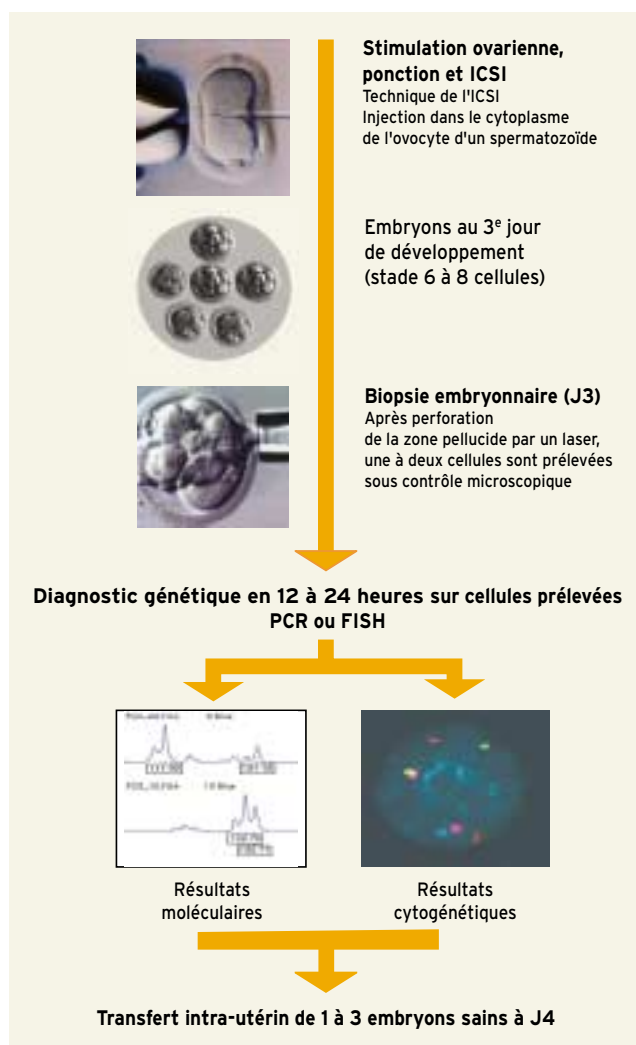


**Figure** Les différentes étapes de réalisation d'un diagnostic préimplantatoire.

ICSI : micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde ; PCR : *polymerase chain reaction* ; FISH : technique d'hybridation in situ.

## Historique et législation

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a bénéficié de la pratique de la fécondation in vitro (FIV) et du développement des techniques de biologie moléculaire. La première naissance issue de FIV remonte à 1978, suivie en France quatre ans plus tard par la naissance d'Amandine. Les techniques de biologie moléculaire utilisées sont encore plus récentes. La réaction de polymérisation en chaîne de la polymérase (PCR) date de 1987 et l'hybridation in situ avec des sondes fluorescentes (FISH) du début des années 1990.

Le DPI offre aux couples ayant une anomalie génique ou chromosomique la possibilité d'obtenir une grossesse sans risque de transmettre cette anomalie. Son but est d'identifier les embryons atteints d'une maladie génétique afin qu'ils ne soient pas transférés dans l'utérus. Cette technique consiste à analyser un ou deux blastomères prélevés sur l'embryon au 3<sup>e</sup> jour après la fécondation in vitro.

Alors que les premiers DPI étaient réalisés en Angleterre depuis le début des années 1990, la législation française n'a autorisé leur mise en pratique que 10 ans plus tard. Afin d'éviter d'éventuelles dérives eugéniques, la France s'est dotée en 1994 d'une loi de bioéthique. La pratique du DPI, ses limites et ses indications sont précisément définies dans la législation française. L'essentiel de ces lois s'inspire de la législation encadrant le diagnostic prénatal de pratique plus ancienne, ainsi que des réflexions médicales, éthiques et sociologiques qui ont accompagné son développement. C'est ainsi que le DPI ne peut être pra-

tiqué qu'à titre exceptionnel, dans des conditions bien définies. Un généticien, membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, doit attester de la pertinence de l'indication du DPI. Celle-ci ne peut être obtenue que si le couple est jugé avoir « une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». De plus, il faut que la (ou les) anomalie(s) responsable(s) soi(en)t préalablement identifiée(s) chez l'un des parents et seule la recherche de ces anomalies est autorisée. La loi française exclut donc tout « dépistage » en matière de DPI. Enfin, « le DPI ne peut être réalisé que dans un établissement spécifiquement accrédité à cet effet par des personnes agréées après avis de la Commission nationale de médecine de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal ».

En France, le DPI est autorisé depuis 1999, date à laquelle sont enfin parus les décrets d'application de la loi de bioéthique. Trois

centres exercent cette activité, et participent au Groupe d'étude du DPI (GET-DPI), à Paris, Strasbourg et Montpellier. Actuellement, la réalisation d'un DPI est prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

Dans le reste du monde, le DPI n'est souvent pas aussi réglementé qu'en France et son activité s'est considérablement développée pour des indications qui posent parfois de sérieuses questions éthiques. Le Consortium européen de diagnostic préimplantatoire (*European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE-PGD Consortium*) fondé en 1997 collecte l'ensemble des données mondiales de DPI des centres qui y sont adhérents. Ces données font l'objet de publications régulières.<sup>1,2</sup>

1. Sermon K, Moutou C, Harper J, et al. ESHRE PGD Consortium data collection IV: May-December 2001. Hum Reprod 2005;20:19-34.
2. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. ; ESHRE PGD Consortium. ESHRE PGD Consortium «Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)». Hum Reprod 2005;20:35-48.

### Trois centres français réalisent le DPI en France

➔ **Hôpital Antoine Bécère**, service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, 157, rue de la porte de Trivaux, 92140 Clamart.  
Secrétariat DPI : 01 45 37 47 39.

➔ **SIHCUS-CMCO (Centre médico-chirurgical obstétrical)**, 19, rue Louis Pasteur, 67300 Schiltigheim.

➔ **Hôpital Arnaud de Villeneuve**, Fédération des services de gynécologie-obstétrique, 371, avenue Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier.

Quelle que soit la méthode, FISH ou PCR, le diagnostic doit être fait dans les 12 à 24 heures, afin de permettre le transfert in utero des embryons sains restés en culture.

### INDICATIONS

Chaque année, la liste des maladies bénéficiant du DPI s'allonge.

**En ce qui concerne le DPI moléculaire**, le diagnostic sur cellule unique est théoriquement possible pour de

nombreuses mutations caractérisées. Cependant, la limitation des moyens, surtout humains, ainsi que la lourdeur de la mise au point et de la validation de chaque test (plusieurs mois) limite pour l'instant la prise en charge aux pathologies les plus fréquentes. Les maladies monogéniques autosomiques dominantes les plus couramment diagnostiquées sont la myotonie dystrophique de Steinert, l'achondroplasie, la maladie de Recklinghausen. Les pathologies monogéniques récessives les plus fréquentes, pour lesquelles les deux membres du couple sont por-

teurs, sont la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale, la drépanocytose, le nanisme diastrophique. En ce qui concerne les maladies récessives liées à l'X, notre équipe tente de développer au maximum les possibilités de diagnostic spécifique, afin de pouvoir replacer non seulement des embryons féminins, mais aussi masculins indemnes.<sup>6</sup> Les maladies liées à l'X les plus fréquentes sont la myopathie de Duchenne, la myopathie de Becker, l'hémophilie, l'adréno-leucodystrophie. Plus récemment a également été mis au point le diagnostic du syndrome de l'X fragile. Depuis peu, la première grossesse après cytopathie mitochondriale a aussi été rapportée.<sup>7</sup> Ainsi, chaque centre français investit de façon complémentaire la mise au point d'affections particulières.

Au plan du diagnostic chromosomique, la prise en charge des translocations (robertsonniennes ou réciproques) peut être proposée. S'y ajoutent les inversions, les délétions... Par ailleurs, pour certaines maladies liées à l'X, lorsque la mutation n'a pas pu être identifiée, un diagnostic moléculaire spécifique, nous l'avons vu, est impossible, mais un sexage par FISH peut être proposé. Les principales pathologies concernées dans ce contexte sont certains retards mentaux et hydrocéphalies, la myopathie de Duchenne, l'hémophilie A, l'adréno-leucodystrophie, le déficit en OTC (ornithine carbamyl transférase)... Ces indications sont cependant de plus en plus rares, car les équipes tentent au maximum de développer des diagnostics spécifiques.

## AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DU DPI

Le principal avantage du DPI est qu'il évite une interruption de grossesse. C'est la principale motivation de la majorité des couples y faisant appel. En revanche, le recours à la FIV pour un couple fertile est incontestablement une astreinte.

Moins de 1 % d'erreurs ont été rapportées dans les publications. Au minimum trois facteurs peuvent être responsables d'une erreur de diagnostic : l'absence d'amplification d'un allèle (allèle *drop-out*) ou la contamination par de l'ADN étranger (pour le DPI moléculaire) et la présence d'un mosaïcisme chromosomique (pour le DPI cytogénétique). Pour ces raisons, il est donc recommandé d'analyser au moins deux blastomères, ce qui nécessite des conditions optimales de culture embryonnaire. L'optimisation de la fiabilité des méthodes diagnostiques doit également rester un axe de recherche primordial. Par ailleurs, le risque d'erreur possible, même minime, nécessite que le couple soit informé et que l'opportunité d'un diagnostic prénatal soit discuté en cas de grossesse obtenue après DPI.

La question du nombre d'embryons à transférer est particulièrement délicate dans le cadre du DPI. En effet, les embryons biopsiés résistent très mal aux cycles de congélation/décongélation. Soucieuses de ces difficultés,

les équipes sont amenées à transférer facilement deux voire trois embryons frais et un taux notable de grossesses multiples en résulte (environ 23 % des grossesses dans notre expérience).

Enfin, le fait que la mise au point d'une technique pour identifier une anomalie génétique sur une cellule demande beaucoup de travail ne permet pas de répondre à toutes les démarches.

## RÉSULTATS

Depuis 15 ans, environ 7 000 DPI ont été réalisés dans le monde et ont permis la naissance de plus de 1 000 enfants non atteints.<sup>8,9</sup>

Le tableau 2 résume les résultats obtenus en cycles stimulés dans les différents groupes de pathologies prises en charge par le groupe parisien.

## PERSPECTIVES

Les résultats du diagnostic préimplantatoire dans le monde sont encourageants. De nombreuses questions restent cependant à débattre devant une demande d'extension probable des indications.

Le typage HLA (antigène d'histocompatibilité lymphocytaire) pour « bébé médicament » ou « bébé du double espoir » n'est autorisé en France que depuis peu. En effet, le texte de loi a été modifié, autorisant le typage HLA d'embryons dans le but de pouvoir offrir à un aîné malade une greffe de sang de cordon prélevé à la naissance de l'enfant conçu après « DPI » (loi n° 2004-800 du 6 août 2004). Quelques grossesses dans le monde ont déjà donné naissance à des enfants à la fois indemnes et HLA compatibles avec un frère ou une sœur en attente de greffe de moelle.<sup>10</sup> Il s'agit ici de pratiquer un double DPI. Les pathologies concernées le plus souvent sont l'anémie de Fanconi et la bêta-thalassémie. À Clamart, des couples sont demandeurs de DPI avec typage HLA et attendent de pouvoir démarrer une tentative, les décrets n'étant toujours pas publiés un an après. Les difficultés de prise en charge dans cette indication sont liées, d'une part au faible pourcentage d'embryons à la fois sains et HLA compati-

## CE QUI EST NOUVEAU

- La diversification des demandes et des applications du diagnostic préimplantatoire.
- La possibilité prochaine de diagnostic préimplantatoire avec typage HLA en France.
- Proposer un diagnostic préimplantatoire aux patientes porteuses de cytopathies mitochondriales est désormais une option réaliste.

## 2000-2004 : répartition des 416 premiers cycles stimulés débutés réalisés par le groupe parisien\*\*

|                              | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2000-2004            |
|------------------------------|------|------|------|------|------|----------------------|
| ■ Cycles débutés (CD)        | 56   | 65   | 90   | 108  | 97   | <b>416</b>           |
| ■ Anomalies chromosomiques   | 18   | 27   | 40   | 60   | 49   | <b>194</b>           |
| ■ Maladies monogéniques      | 28   | 27   | 40   | 44   | 43   | <b>182</b>           |
| ■ Mitochondropathie          | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | <b>1</b>             |
| ■ Diagnostic de sexe         | 6    | 11   | 8    | 3    | 4    | <b>32</b>            |
| ■ Double DPI*                | 4    | 0    | 2    | 1    | 0    | <b>7</b>             |
| ■ Annulations                | 18   | 14   | 33   | 44   | 27   | <b>136</b> (33 % CD) |
| ■ Ponctions (P)              | 38   | 51   | 57   | 64   | 70   | <b>280</b> (67 % CD) |
| ■ Biopsies embryonnaires     | 38   | 47   | 46   | 44   | 64   | <b>239</b> (57 % CD) |
| ■ Transferts (T)             | 30   | 39   | 35   | 34   | 51   | <b>189</b> (45 % CD) |
| ■ Grossesses cliniques (GC)  | 7    | 7    | 9    | 11   | 17   | <b>51</b> (27 % CD)  |
| ■ Grossesses évolutives (GE) | 7    | 5    | 7    | 11   | 16   | <b>46</b> (24 % T)   |

**Tableau 2** DPI : diagnostic préimplantatoire. \* Cycles associant un diagnostic de sexe associé à celui d'une maladie monogénique autosomique (double indication médicale). \*\* Association des services de biologie de la reproduction, Clamart (N. Frydman, L. Haesters, N. Prisant, C. Duvernoy, B. Schwab, G. Tachdjian), médecine de la reproduction, Clamart (E. Feyereisen, N. Chevalier, R. Fanchin, V. Kerbrat, R. Frydman), génétique moléculaire, Necker (J. Steffann, N. Gigarel, P. Bulet, A. Munnich) et cytogénétique, Necker (S. Romana, M. Lelorc'h, M. Vekemans).

bles (environ 3 sur 16), d'autre part à une question éthique : que vont devenir les embryons sains mais non compatibles ? Congélation, puis destruction ? Don ? Remplacement ultérieur en vue d'une future grossesse ?... Le débat sur l'instrumentalisation éventuelle de la procréation est loin d'être clos. Il faut également noter que le typage HLA par DPI sans qu'il existe un risque de transmission d'une maladie génétique connue (cas d'un couple demandeur pour un enfant atteint de leucémie, p. ex.) est interdit en France. La position du comité d'éthique français avait en effet été claire : « *La justification première du DPI est la naissance d'un enfant indemne d'une affection génétique grave qui le menace. La recherche d'une compatibilité immunologique avec un aîné malade doit toujours venir en seconde position.* »

D'autres indications ne sont pas encore permises en France, mais elles sont proposées par des équipes internationales comme :

– **la recherche d'aneuploïdies embryonnaires**<sup>11</sup> (femmes âgées de plus de 35 ans inscrites en FIV, échecs d'implantation répétés, fausses couches à répétition...). Elle consiste à rechercher des anomalies de nombre de certains ; en pratique, il s'agit le plus souvent des chromosomes X, Y, 13, 15, 16, 18, 21, 22. Ceux-ci sont en effet les plus impliqués dans les trisomies susceptibles de parvenir à terme (X, Y, 13, 18, 21), ou dans les aneuploïdies retrouvées sur des embryons à J3 (15, 16, 21, 22), voire dans les aneuploïdies identifiées sur les produits de FCS (15, 16, 21, 22). L'« aneuploïdie screening » a pris un essor considérable et représente jusqu'à la moitié de l'activité de cer-

tains centres étrangers. C'est un terrain de recherche intéressant et prometteur, notamment pour l'amélioration de la prise en charge des patientes en AMP.

– **Le diagnostic de sexe pour convenance personnelle** (*social sexing ou family balancing*) est également proposé par quelques centres dans le monde, lorsque la législation nationale l'autorise. La mise en pratique du DPI dans ce contexte est, bien sûr, beaucoup plus discutable. L'opposition française au diagnostic de sexe embryonnaire pour convenance personnelle a été exprimée sans ambiguïté.<sup>12</sup>

## POUR LA PRATIQUE

### LE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

- ➔ Repose sur l'analyse génétique d'une ou deux cellules embryonnaires prélevées sur des embryons de 3 jours issus de FIV.
- ➔ S'adresse aux couples porteurs d'anomalies chromosomiques ou monogéniques identifiées.
- ➔ Est une alternative au diagnostic prénatal.
- ➔ A pour but d'éviter la transmission d'une maladie grave et incurable.
- ➔ Permet le transfert d'embryons sains dans l'utérus.
- ➔ A permis la naissance de plus d'un millier d'enfants indemnes dans le monde.
- ➔ Reste une technique lourde nécessitant une information objective des couples.

– Le diagnostic de pathologies dominantes, le plus souvent à révélation tardive, augmente parmi les indications géniques. Ainsi, plusieurs publications internationales font état de diagnostics préimplantatoires de gènes de prédisposition aux cancers<sup>13</sup> (cancer du côlon dans la polypose familiale colique, cancer du sein et de l'ovaire, rétinoblastome, syndrome de Li et Fraumeni, syndrome de Von Hippel Lindau), et de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic prénatal de ces affections est largement discuté, et le diagnostic préimplantatoire est souvent considéré comme la moins mauvaise solution pour ces couples qui refusent de prendre le risque d'avoir un enfant atteint. La demande de DPI pour ces affections est de plus en plus importante, relançant controverses et débat éthique.

## CONCLUSION

La pratique du DPI est encore limitée à un nombre restreint de centres dans le monde et reste une technique d'exception. Les données internationales montrent que le DPI est une stratégie réaliste, permettant à des couples à risque génétique identifié d'éviter le recours au diagnostic prénatal et l'épreuve d'une éventuelle interruption thérapeutique de grossesse. En France, le DPI s'installe progressivement et trouve une place parmi les outils diagnostiques de la médecine contemporaine. La demande et l'activité des centres vont croissant. L'adéquation des moyens doit se faire dans ce sens. Le DPI est à la pointe des secteurs à la fois de FIV et de génétique ; il représente une formidable poussée vers de nouvelles possibilités techniques, mais il nécessite un cadre de réflexion éthique transparent, loin de toute forme de diagnostic de convenance. ■

## SUMMARY Preimplantation genetic diagnosis

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) purpose is to assess the genetic status of 3 day-old embryos. Thus, PGD offers to couples "at-risk" of transmitting a genetic disorder an earlier option to prenatal diagnosis. The first successful PGD was reported in 1990 but in France, PGD has been authorized only since 2000. Worldwide, 7 000 PGD have been performed, leading to the birth of more than one hundred unaffected children. New applications are introduced regularly and the number of diagnoses available is increasing at a rapid rate. In France the practice of PGD is strictly supervised by the bioethical law. However, indications vary considerably in countries where the absence of law authorizes all the practices, raising sometimes serious ethical issues.

*Rev Prat 2006 ; 56 : 513-519*

## RÉSUMÉ Le diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire a pour but l'étude des caractéristiques génétiques d'un embryon âgé de trois jours. Il offre ainsi une alternative concrète au diagnostic prénatal à des couples porteurs d'anomalies chromosomiques ou monogéniques identifiées, et ayant un risque élevé de transmettre une maladie héréditaire grave et incurable. Sa pratique est autorisée en France depuis 2000, alors que le premier diagnostic réalisé avec succès a été rapporté en 1990 en Angleterre. Depuis 15 ans, environ 7 000 diagnostics préimplantatoires ont été réalisés dans le monde et ont permis la naissance de plus de 1 000 enfants non atteints. Actuellement, la demande est croissante et les indications se diversifient. En France, cette activité est très encadrée mais, dans certains pays, l'absence de réglementation autorise toutes les pratiques, posant quelques questions éthiques.

*Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.*

## RÉFÉRENCES

- Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation genetic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;327:905-9.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;344:768-70.
- Vandervorst M, Liebaers I, Sermon K, et al. Successful preimplantation genetic diagnosis is related to the number of available cumulus-oocyte complexes. *Hum Reprod* 1998;13:3169-76.
- De Vos A, Van Steirteghem A. Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 2001;21:767-80.
- Hardy K, Martin KL, Leese HJ, Winston RM, Handyside AH. Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. *Hum Reprod* 1990 ;5:708-14.
- Gigarel N, Frydman N, Burlet P, et al. Single cell co-amplification of polymorphic markers for the indirect preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A, X-linked adrenoleukodystrophy, X-linked hydrocephalus and incontinentia pigmenti loci on Xq28. *Hum Genet* 2004;114:298-305.
- Steffann J, Frydman N, Gigarel N, et al. Analysis of mtDNA variant segregation during early human embryonic development: a tool for successful NARP preimplantation diagnosis. *J Med Genet* 2005 ; (Epub ahead of print).
- Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 2004;82:302-3.
- Frydman N, Ray P, Romana S, et al. Première naissance après un diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) pratiqué sur embryons décongelés. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32:363-7.
- Verlinsky Y, Rechitsky S, Sharapova T, Morris R, Taranissi M, Kuliev A. Preimplantation HLA testing. *JAMA* 2004;291:2079-85.
- Wilton L. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryos: a review. *Prenat Diagn* 2002;22:512-8.
- Ray PF, Munnich A, Nisand I, Frydman R, Vekemans M, Viville S ; French GET-DPI. The place of 'social sexing' in medicine and science. *Hum Reprod* 2002;17:248-9.
- Rechitsky S, Verlinsky O, Chistokhina A, et al. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition. *Reprod Biomed Online* 2002;5:148-55.